



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ
У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

Федив Александр Иванович

*д-р мед. наук, проф. Буковинского государственного медицинского
университета, Украина, г. Черновцы
E-mail: olivfed@mail.ru*

Коханюк Юлия Валерьевна

*аспирант Буковинского государственного медицинского университета,
Украина, г. Черновцы
E-mail: ursaki08@mail.ru*

Гингуляк Мария Александровна

*заведующая отделением функциональной диагностики Черновицкого
областного медицинского диагностического центра, Украина, г. Черновцы
E-mail: doctor.ursaki@mail.ru*

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ITS CORRECTION
IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE,
COMBINED WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2**

Fediv Alexander

*Doctor of Medicine, Professor Bukovina State Medical University,
Ukraine, Chernivtsi*

Kohanyuk Julia

graduate student Bukovina State Medical University, Ukraine, Chernivtsi

Gingulyak Maria

*head of the department of functional diagnostics of the Chernivtsi regional medical
diagnostic center, Ukraine, Chernivtsi*

АННОТАЦИЯ

Приведены результаты оценки изменений показателей эндотелиальной функции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которая сочетается с сахарным диабетом 2 типа, в динамике лечения.

ABSTRACT

The article evaluated changes of indicators of the endothelial function in patients with gastroesophageal reflux disease, associated with diabetes mellitus type 2, during the treatment.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет 2 типа, «Пепсан», «Кверцетин», эндотелиальная дисфункция.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus type 2, pepsan, quercetin, endothelial dysfunction.

Введение. В настоящее время активно изучаются все функции эндотелия сосудов. Это обусловлено тем, что эндотелий поддерживает баланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов — с другой. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — дисбаланс между данными факторами, поддерживающими гомеостаз сосудистой стенки и регулируемыми многочисленными функциями эндотелия. ЭД проявляется нарушением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), которая возникает в результате уменьшения синтеза оксида азота (NO) при сохраненной продукции эндотелиальных вазоконстрикторов и эндотелийнезависимой вазодилатации (ЭНВД) [3; 5; 6].

Причинами ЭД могут быть различные факторы: свободнорадикальное повреждение, гипергликемия, дислипотеинемия, действие цитокинов, гипоксия тканей и др. Поэтому и считается, что ЭД — один из механизмов развития некоторых проявлений сахарного диабета (СД) и одна из причин сопутствующих сосудистых осложнений данного заболевания [1; 2; 7].

Предвидя, что повышение концентрации активных форм кислорода (АКФ) и усиления вследствие этого процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводит к изменению структурно-функциональных свойств клеток, в том числе и эпителиальных, что в дальнейшем способствует возникновению ЭД, необходимо модифицировать терапию ГЭРБ у больных СД 2 типа. В связи с этим актуальным является изучение влияния «Пепсана» и «Кверцетина» на ЭД, так как известно, что гвайазулен, действующий компонент «Пепсана», уменьшает образование АКФ и подавляет ПОЛ [4; 5; 7].

Цель исследования: оценить влияние «Пепсана» и «Кверцетина» в комплексной терапии на параметры, характеризующие функциональное состояние эндотелия у больных с ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа.

Материал и методы исследования. Обследовано 27 больных с ГЭРБ, в сочетании с СД 2 типа (10 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 43 до 70 лет. 7 практически здоровых лиц (ПЗЛ), репрезентативных по возрасту и полу, составили контрольную группу.

Больные с эрозивной формой ГЭРБ (ЭГЭРБ) и СД 2 типа, которые принимали базисную терапию ГЭРБ (ингибитор протонной помпы (ИПП) — омепразол в дозе 20 мг/сут), сформировали 1-ю группу обследуемых (7 человек), пациенты с ЭГЭРБ в сочетании с СД 2 типа, которые дополнительно к стандартному лечению получали «Пепсан» в дозе 10 г три раза в сутки и «Кверцетин» по 0,04 г на ½ стакана воды 2 раза в день за 30 минут до еды — 2-ю группу (7 человек), в 3-ю группу вошли обследованные на неэрозивную ГЭРБ (НГЭРБ) и СД 2 типа, которым была назначена базисная терапия (6 больных), а в 4-ю — пациенты с НГЭРБ, которые дополнительно к стандартному лечению получали «Пепсан» и «Кверцетин» в тех же дозах (7 человек). Продолжительность лечения во всех группах составила 28 дней.

Функциональное состояние эндотелия изучали по количеству в крови эндотелина-1 (ЭТ-1) реактивами “Bio Tech Lab-S” (Австрия) и содержанию в крови конечных метаболитов NO (нитритов, нитратов) по методу L.C. Green

с соавт. Сосудодвигательную функцию плечевой артерии (ПА) определяли путем дуплексного ультразвукового сканирования, применяя пробу с реактивной гиперемией (РГ) (эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД) по D. Celermajer и соавт. и пробу с нитроглицерином (эндотелийнезависимая вазодилатация — ЕНВД).

Данные обрабатывали с помощью программы “Statistica v.6.0” методами непараметрической статистики (критерий Манна-Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение.

Исследование показало (таблицы 1, 2), что чувствительность эндотелия к напряжению сдвига при РГ (K_1) у больных с ЭГЭРБ и СД 2 типа достоверно снижалась в 4,7 раза ($p < 0,01$), а у обследованных с НГЭРБ и СД 2 типа в 2,7 раза ($p < 0,05$), по сравнению с контрольной группой, что может быть обусловлено изменениями вегетативной иннервации, связанной с поражением сенсорных и моторных нервных волокон при СД 2 типа в условиях оксидативного стресса [1]. Чувствительность ПА к напряжению сдвига при пробе с нитроглицерином (K_2) также снижалась, а именно: у больных с ЭГЭРБ была ниже в 2,7 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с НГЭРБ — в 2,1 раза по сравнению с группой ПЗЛ ($p > 0,05$). Также было выявлено понижение ЭЗВД и ЕНВД при ГЭРБ и СД 2 типа, а именно: у обследованных с ЭГЭРБ — на 15 % и 17,9 %, у пациентов с НГЭРБ — на 13,3 % и 13 % по сравнению с такими же у ПЗЛ ($p < 0,01$).

Изучение ЭД у больных через месяц после начала лечения показало (таблицы 1, 2), что под действием базисной терапии с добавлением «Пепсана» и «Кверцетина» происходит существенная коррекция потокозависимой дилатации, что проявлялось повышением напряжения смещения на эндотелий, чувствительности ПА к напряжению сдвига при РГ и ЭЗВД.

У 28,6 % пациентов 1-й группы во время пробы с РГ до лечения установили патологическую вазоконстрикцию, у 42,9 % — неадекватную вазодилатацию. После проведенного лечения только у 57,1 % больных наблюдалась недостаточная ЭЗВД без парадоксальной реакции. У 57,1 %

обследованных 2-й группы до лечения была неадекватная вазодилатация, а у 42,9 % лиц наблюдали патологическую вазоконстрикцию. Добавление «Пепсана» и «Кверцетина» к базисному лечению сопровождалось нормализацией функции эндотелия, т. е. у 100 % пациентов была выявлена адекватная

Таблица 1.

Показатели функционального состояния эндотелия у больных с эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, в динамике лечения (M±m)

Показатели	Группы обследованных				ПЗЛ (группа 5) n = 7
	Базисная терапия (группа 1), n=7		Базисная терапия + «Пепсан» + «Кверцетин» (группа 2), n=7		
	до леч.	после леч.	до леч.	после леч.	
D ₀ , см	0,44±0,01 * p<0,01	0,43±0,01 * p<0,01	0,46±0,01 * p<0,01	0,42±0,01 * p<0,01/ ** p<0,01	0,36±0,01
V ₀ , см/с	79,04±4,16	78,00±3,38	78,29±5,88	76,29±3,01	76,56±4,91
τ ₀ дин/см ²	36,14±2,28 * p<0,05	36,70±1,52	34,01±2,42 * p<0,05	36,14±1,61	42,54±3,18
D ₁ , см	0,46±0,02	0,47±0,01	0,47±0,01 * p<0,05	0,48±0,01 * p<0,01	0,44±0,01
V ₁ , см/с	97,71±4,07 * p<0,01	110,00±3,78 * p<0,01/ ** p<0,05	93,43±6,60 * p<0,01	114,29±3,39 * p<0,01/ ** p<0,05	130,71±2,65
τ ₁ дин/см ²	43,13±2,05 * p<0,01	47,24±1,88 * p<0,01	39,97±2,86 * p<0,01	47,26±1,63 * p<0,01/ ** p<0,05	59,86±2,17
D ₂ , см	0,47±0,02	0,49±0,01	0,49±0,02	0,51±0,01 * p<0,05	0,47±0,01
V ₂ , см/с	95,43±4,69 * p<0,01	102,57±4,25 * p<0,05	90,00±4,58 * p<0,01	110,14±4,12 ** p<0,01	115,71±4,25
τ ₂ дин/см ²	41,20±2,94 * p<0,05	41,99±1,49 * p<0,01	37,43±2,36 * p<0,01	43,61±1,72 * p<0,05	49,80±2,56
K ₁ у.о.	0,12±0,08 * p<0,01	0,35±0,02 * p<0,01/ # p<0,01	0,12±0,09 * p<0,01	0,48±0,03 ** p<0,01	0,56±0,08
K ₂ у.о.	0,91±0,20 * p<0,05	1,04±0,12 * p<0,05	0,65±0,29 * p<0,05	1,03±0,14 * p<0,05	2,10±0,45
ЭЗВД ПА, %	103,70±2,95 * p<0,01	109,80±0,50 * p<0,01/ # p<0,01	101,86±1,67 * p<0,01	114,53±0,56 * p<0,01/ ** p<0,01	120,87±1,50
ЭНВД ПА, %	106,83±4,20 * p<0,01	114,87±1,47 * p<0,01/ ** p<0,01 # p<0,05	105,46±3,51 * p<0,01	119,60±0,61 * p<0,01/ ** p<0,01	129,27±2,61

ЭТ-1 фМоль/мл	1,94±0,11 * p<0,01	1,67±0,13 * p<0,01/ # p<0,01	1,97±0,15 * p<0,01	0,98±0,08 * p<0,01/ ** p<0,01	0,18±0,04
Стаб. мет. NO (NO ₂ , NO ₃) мкмоль/л	9,07±0,98 * p<0,01	11,07±0,90 * p<0,01/ # p<0,01	8,31±0,57 * p<0,01	17,50±0,80 * p<0,01/ ** p<0,01	23,71±1,57

Примечания:

* — разница достоверна относительно показателей у ПЗЛ;

** — разница достоверна по сравнению с показателем до лечения;

— разница достоверна по сравнению с показателем у больных, где к базисному лечению добавлены «Пепсан» и «Кверцетин».

вазодилатация. Проведение теста Целеймайера-Соренсена до лечения выявило нарушение сосудодвигательной функции эндотелия у 66,7 % больных, из них у 25 % — парадоксальную вазоконстрикцию и адекватную вазодилатацию, у 33,3 % пациентов 3-й группы. Лечение ингибитором протонной помпы способствовало нормализации ЭЗВД. У 57,1 % больных 4-й группы до лечения наблюдалась неадекватная вазодилатация, у 14,3 % — парадоксальная вазоконстрикция и у 28,6 % — адекватная вазодилатация. Комплексное лечение с привлечением «Пепсана» и «Кверцетина» у больных НГЭРБ и СД 2 типа способствовало также нормализации ЭЗВД.

ЭНВД также улучшалась в случае, когда на фоне базисной терапии назначались «Пепсан» и «Кверцетин». Так, у 57,1 % больных 2-й группы до лечения установлена нарушенная вазодилатация и у 28,6 % — патологическая вазоконстрикция. После комбинированного лечения только у 42,9 % лиц наблюдали недостаточную ЭНВД без парадоксальной реакции. У 71,4 % пациентов 1-й группы при проведении пробы с нитроглицерином до лечения была нарушена вазодилатация из них у 14,3 % — патологическая вазоконстрикция. В результате проведенного лечения неадекватная вазодилатация была обнаружена у 71,4 % без парадоксальной реакции.

В настоящее время доказано, что ведущую роль в возникновении эндотелиальной дисфункции играет дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних и развития вазоконстрикции [5; 6]. Так, по результатам исследования (таблицы 1, 2) во всех обследуемых группах

Таблица 2.

Показатели функционального состояния эндотелия у больных с неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, в динамике лечения, (M±m)

Показатели	Группы обследованных				ПЗЛ (группа 5) n = 7
	Базисная терапия (группа 3), n=6		Базисная терапия + «Пепсан» + «Кверцетин» (группа 4), n=7		
	до леч.	после леч.	до леч.	после леч.	
D ₀ , см	0,41±0,01 * p<0,01	0,40±0,01 * p<0,01	0,42±0,02 * p<0,01	0,38±0,01 * p<0,05	0,36±0,01
V ₀ , см/с	77,38±5,01	76,00±2,92	83,21±6,53	79,19±2,43	76,56±4,91
τ ₀ дин/см ²	37,80±2,99	37,93±1,76	41,27±4,58	41,30±1,57	42,54±3,18
D ₁ , см	0,44±0,02	0,46±0,01	0,43±0,02	0,45±0,01 ** p<0,05	0,44±0,01
V ₁ , см/с	117,00±4,58 * p<0,05	122,33±2,33	119,00±5,71	126,86±2,42	130,71±2,65
τ ₁ дин/см ²	53,77±3,14	53,18±1,68 * p<0,05	56,66±3,89	56,17±1,39	59,86±2,17
D ₂ , см	0,47±0,02	0,49±0,01	0,45±0,02	0,48±0,01 ** p<0,05	0,47±0,01
V ₂ , см/с	106,33±4,99	111,67±3,07	106,86±6,89	115,00±2,52	115,71±4,25
τ ₂ дин/см ²	45,42±3,25	45,67±1,69	47,44±3,54	48,01±1,43	49,80±2,56
K ₁ у.о.	0,17±0,08 * p<0,01	0,37±0,02 * p<0,05/ ** p<0,05/ # p<0,01	0,25±0,11 * p<0,05	0,50±0,03 ** p<0,05	0,56±0,08
K ₂ у.о.	0,94±0,24	1,08±0,07 # p<0,01	1,02±0,33	1,55±0,09	2,10±0,45
ЭЗВД ПА, %	106,65±3,65 * p<0,01	114,88±1,12 * p<0,05 ** p<0,05	103,36±4,56 * p<0,01	117,80±1,02 * p<0,05 ** p<0,01	120,87±1,50
ЭНВД ПА, %	115,23±4,60 * p<0,05	122,02±0,94 * p<0,01	110,20±4,76 * p<0,01	124,93±1,29 ** p<0,01	129,27±2,61
ЭТ-1 фмоль/мл	0,99±0,12 * p<0,01	0,81±0,11 * p<0,01/ # p<0,05	0,97±0,10 * p<0,01	0,45±0,10 * p<0,05/ ** p<0,01	0,18±0,04
Стаб. мет. NO (NO ₂ , NO ₃) мкмоль/л	13,56±1,56 * p<0,01	15,06±1,36 * p<0,01/ # p<0,05	14,40±1,21 * p<0,01	20,15±1,39 ** p<0,01	23,71±1,57

Примечания:

* — разница достоверна относительно показателей у ПЗЛ;

** — разница достоверна по сравнению с показателем до лечения;

— разница достоверна по сравнению с показателем у больных, где к базисному лечению добавлены «Пепсан» и «Кверцетин».

выявлен достоверный рост по сравнению с контролем уровня ЭТ-1, а именно: у больных с ЭГЭРБ данный показатель в 10,9 раз превышал показатели контрольной группы ($p < 0,01$), у пациентов с НГЭРБ — в 5,4 раза ($p < 0,01$). Также у пациентов с ЭГЭРБ и НГЭРБ и СД 2 типа было выявлено статистически достоверное снижение содержания в крови стабильных метаболитов NO, а именно: на 63,4 % и 40,8 % ($p < 0,01$) при сравнении показателей у здоровых лиц.

Данное снижение содержания конечных метаболитов NO у больных СД 2 типа, возможно, обусловлено снижением чувствительности к NO, разрушением или захватом NO свободными радикалами вследствие усиления процессов перекисного окисления липидов, что привело к образованию эрозий [2; 8].

В результате проведенного комплексного лечения с привлечением «Пепсана» и «Кверцетина» у больных ЭГЭРБ и НГЭРБ в сочетании с СД 2 типа было установлено достоверное снижение содержания ЭТ-1 в крови в 2 и 2,2 раза ($p < 0,01$) (таблицы 1, 2) и рост уровня стабильных метаболитов NO в 2,1 и 1,4 раза ($p < 0,01$) соответственно относительно данных до лечения. У пациентов 1-й и 3-й групп наблюдалась лишь тенденция к снижению исследуемого вазоконстриктора на 13,9 % и 18,2 % ($p > 0,05$) и к росту уровня вазодилатора на 22,1 % и 11,1 % ($p > 0,05$), относительно данных до лечения, с вероятной разницей между 1-й и 2-й группой ($p < 0,01$) и между 3-й и 4-й группой ($p < 0,05$).

Выводы.

1. При ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа наблюдается нарушение эндотелиальной функции, которое проявляется низкой чувствительностью сосудистого эндотелия к напряжению сдвига, слабой способностью сосудов к вазодилатации, патологической гиперпродукцией ЭТ-1 и понижением содержания стабильных метаболитов NO в плазме крови.

2. Использование «Пепсана» и «Кверцетина» в составе комплексной терапии ГЭРБ в сочетании с СД 2 типа позволяет уменьшить степень ЭД, и поэтому данные препараты могут быть рекомендованы к применению в практике.

Список литературы:

1. Волков В.С. Состояние микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертонией / В.С. Волков, Е.В. Руденко // Клин. медицина. — 2008. — № 3. — С. 42—43.
2. Дисфункция сосудистого эндотелия в оценке эпизодов ишемии миокарда при сахарном диабете 2-го типа / И.П. Татарченко, Н.В. Позднякова, А.Г. Мордовина и др. // Проблемы эндокринологии. — 2009. — № 6. — С. 7—11.
3. Могильник А.І. Ендотеліальна дисфункція, стан мікроциркуляції та їх зв'язок із транспортними властивостями перитонеальної мембрани й резидуальною функцією нирок у пацієнтів на перитонеальному діалізі / А.І. Могильник // Укр. журн. нефрол. та діалізу. — 2010. — № 4. — С. 40—44.
4. Успенский Ю.П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 1. — С. 92—101.
5. Шишкин А.Н. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия / А.Н. Шишкин, М.Л. Лындина // Нефрология. — 2009. — № 3. — С. 24—32.
6. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma / H.R. Ferguson, C.P. Wild, L.A. Anderson et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2008. — V. 17, № 3. — P. 727.
7. Dhananjayan R. Association of family history of type 2 diabetes mellitus with markers of endothelial dysfunction in South Indian population / R. Dhananjayan, T. Malati, G. Brindha, VK Kutala // Indian J. Biochem Biophys. — 2013. — V. 50. — № 2. — P. 93—98.
8. Effects of Nitrosative stress an reactive oxygen-scavenging systems in esophageal physiopathy under streptozotocin-induced experimental hyperglycemia / O. Zayachkiwska, M. Grzegotsky, M. Ferents et al. // JPP. — 2008. — V. 59. — № 2. — P. 77—89.